

## Tratamiento de la trombosis de las fístulas arteriovenosas con uroquinasa por vía general

J. Bartolomé, J. Monasterio, A. Olmos M. Picó, J. Camps, M. Morlans, P. Angelet, A. Sans, L. Piera \*

### Introducción

La trombosis es una de las complicaciones mayores de las fístulas arteriovenosas (1, 2, 3), ya que comprometen la hemodiálisis y con ello la vida del paciente.

Entre las causas que la condicionan, están los siguientes factores:

- Condiciones reológicas desfavorables con mal flujo.
- Lesiones de la íntima por deficiencias quirúrgicas, punciones repetidas, infecciones, etc.
- Alteraciones de la coagulación.
- Circulación hipotónica.

Para tratar la oclusión trombótica, se han aplicado diferentes técnicas: trombectomía percutánea mediante el método de Saingra, trom-

bectomía quirúrgica y utilización de agentes fibrinolíticos (4, 5).

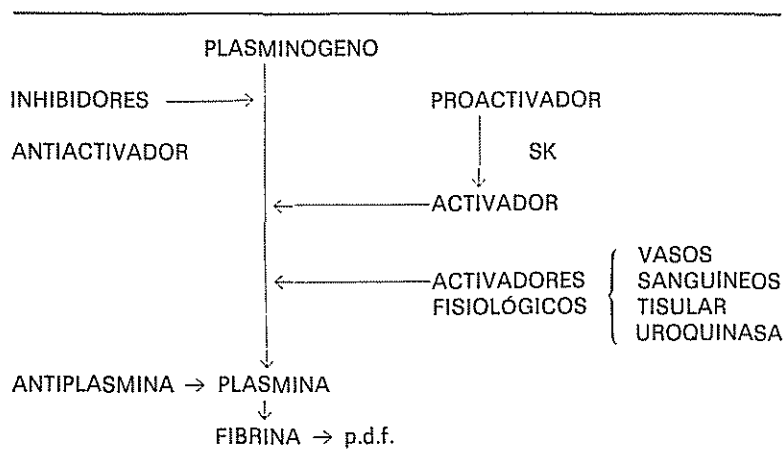
La trombectomía, tanto percutánea como quirúrgica, es a menudo eficaz, pero su realización difícil, careciendo de la simplicidad de la administración de las sustancias fibrinolíticas.

Como agentes trombolíticos, se han empleado distintas medicaciones: fibrinolisina humana, quimiotripsina, tripsina, heparina, estreptoquinasa y uroquinasa (6, 7), siendo estos dos últimos los más eficaces.

Los inconvenientes de la estreptoquinasa, tales como la necesidad de calcular en cada paciente la dosis que supere la resistencia por antiestreptoquinasa, control analítico, reacciones de carácter alérgico, producción de fiebre y la posibilidad de hemorragia por hiperfibrinólisis (8), han hecho de la uroquinasa el fibrinolítico de elección en este tipo de indicación.

CUADRO I

### Mecanismo de acción de la trombolisis



\* Servicio de Nefrología y Servicio de Hematología. Ciudad Sanitaria Fr. Franco. Barcelona.

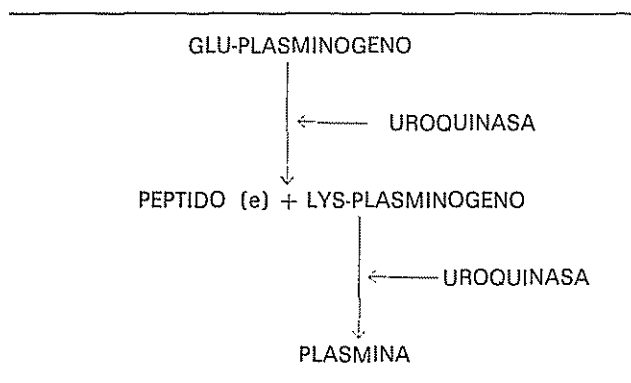
La uroquinasa, activador fisiológico del plasminógeno, es producida en el riñón y obtenida en forma purificada de la orina humana.

El mecanismo general de la trombolisis transcurre, según los actuales conocimientos, de la forma siguiente (cuadro I): Cuando en condiciones patológicas se deposita fibrina intravascular, pequeñas cantidades de plasminógeno nativo (circulante) se fijan a las mallas de fibrina a través de los lugares de unión lysina. También tiene lugar la absorción y fijación del activador del plasminógeno, posiblemente a través de un mecanismo de disociación de los complejos activador-antiactivador inducidos por la fibrina. De esta manera, la fibrina queda enriquecida en los elementos necesarios para su propia lisis, ya que el plasminógeno fijado a ella puede ser activado «in situ» en un ambiente libre de inhibidores, dando lugar a la formación local de plasmina. Esta plasmina ligada a la fibrina, con los lugares lysina ya ocupados e involucrados en la degradación de la fibrina, es independiente de la acción antiplasmina. En cambio, la plasmina libre en circulación es rápidamente inactivada a través de la reacción con la antiplasmina, formándose complejos plasmina-antiplasmina que no son disociables por la fibrina (11).

La uroquinasa es capaz de activar el glu-plasminógeno (nativo) transformándolo en lys-plasminógeno que en presencia de más uroquinasa es transformado en plasmina (cuadro II). Es así como la uroquinasa favorece el enriquecimiento de la fibrina patológica en lys-plasminógeno, ya que la afinidad de la fibrina por el glu-plasmi-

CUADRO II

Mecanismo de acción de la uroquinasa



nógeno es pequeña, mientras que la afinidad por el lys-plasminógeno es mucho mayor.

Presentamos nuestra experiencia en el tratamiento de la trombosis de las fístulas arteriovenosas con uroquinasa por vía general, comentando los resultados obtenidos.

#### Material y método

Se trataron 13 pacientes en programa de hemodiálisis periódica, que presentaron oclusión trombótica de sus fístulas arteriovenosas (cuadro III).

Se consideraron factores de alto riesgo hemorrágico en el tratamiento fibrinolítico:

CUADRO III

Tabla en la que se detalla el número de pacientes y la eficacia del tratamiento

Casos	Sexo	Edad	Nefropatía	Antigüedad fístula	Tiempo obstrucción	Número infusiones	Cantidad de U.K	Complicaciones	Eficacia
1	H	56	G.N.Cr.	2 años	4 horas	1	500.000	NO	SI
2	H	53	Wegener	1 año	1 hora	3	900.000	NO	SI
3	V	48	Nefroangioscl.	4 años	17 horas	2	900.000	NO	SI
4	H	64	Poliquistosis	2,5 años	10 horas	2	600.000	NO	SI
5	H	40	P.N.Cr.	3 años	3 horas	2	540.000	NO	SI
6	V	58	P.N.Cr.	1,5 años	14 horas	3	1.800.000	NO	NO
7	V	27	G.N.Cr.	1 año	1 hora	3	1.200.000	NO	SI
8	V	49	Nefroangioscl.	1 año	15 horas	1	360.000	NO	SI
9	H	38	No aclarada	6 meses	15 horas	1	336.000	NO	SI
10	H	48	G.N.Cr.	7 meses	3 horas	1	360.000	Hemoptisis Rectorragias Hematomas	SI
11	V	41	Tbc. renal	3 meses	8 horas	1	420.000	NO	SI
12	V	53	G.N.Cr.	5 meses	12 horas	3	900.000	NO	NO
13	V	61	Poliquistosis	1 año	10 días	1	425.000	NO	NO

- Edad superior a 65 años.
- Arteriosclerosis.
- Alteraciones previas de la hemostasia.
- Hipertensión arterial no controlada.

Previamente a la infusión de uroquinasa, se corrigieron los factores generales que pudieran favorecer la oclusión, tales como hipotensión y/o deshidratación.

El protocolo de administración fue el siguiente (cuadros IV y V):

**CUADRO IV**

Esquema de la administración de uroquinasa

Dosis:	1.000 U. Plug/kg. de peso/hora
Volumen de perfusión:	250 ml
Equipo de perfusión:	Lo más corto posible
Duración de perfusión:	6 horas
Número máximo de perfusiones:	3
Control biológico:	Ninguno
Efectos secundarios:	Ninguno

**CUADRO V**

Tratamiento con heparina

Dosis inicial:	2 mg/kg de peso/12 h.
Forma de administración:	Bomba de perfusión continua
Control biológico:	T.T.P.A.
Dosis de mantenimiento:	Para conseguir razón $\frac{\text{enfermo}}{\text{control}} = 1,5-1,8$
Duración:	Hasta próxima hemodiálisis
Riesgo potencial:	Hemorragia

**CUADRO VI**

Eficacia del tratamiento en relación con la antigüedad de la obstrucción

Antigüedad obstrucción	Éxitos	Fracasos	Total
Menos de 10 h.	7	0	7
Más de 10 h.	3	3	6
Total	10	3	13

Con  $p < 0,05$ , la terapéutica realizada en menos de 10 horas es más efectiva.

1.º Perfusión de 1.000 U. Plug de uroquinasa por Kg de peso y por hora, durante 6 horas. La cantidad correspondiente de uroquinasa es diluida en 250 cc de suero glucosado, en frasco de cristal y usando un equipo de perfusión lo más corto posible (10).

2.º Vigilancia continua del acceso vascular. En el momento en que éste funcionaba correctamente, se suspendía la perfusión de uroquinasa, siguiéndose con heparinización general con bomba de infusión continua (Dascon 234, Hospital), por dos razones: para conservar la desobstrucción inducida por la uroquinasa (9), y por haberse obtenido repermeabilización en la fase de heparinización. La heparinización se mantiene hasta la siguiente hemodiálisis. A las 6 horas de la perfusión de heparina, se solicita el control del TTPA (tiempo de tromboplastina parcial activada) para realizar, si procede, un ajuste de la dosis de mantenimiento.

3.º Si a las 6 horas no se ha solucionado la obstrucción, se repite la infusión de uroquinasa hasta un total de 3 veces. En caso de fracaso, se suspende de forma definitiva la perfusión, administrándose heparina.

## Resultados

Como se indica en el cuadro III, se trataron con uroquinasa por vía general 13 casos de fístulas arteriovenosas trombosadas.

El tratamiento fue efectivo en 10 pacientes. El éxito de la desobstrucción no guardó relación con la cantidad total de uroquinasa administrada a cada paciente, pero sí con la precocidad del tratamiento (cuadro VI).

Creemos que la causa del fracaso de la desobstrucción en el 50 % de las fístulas que llevaban ocluidas más de 10 horas puede ser debida al empobrecimiento del trombo en plasminógeno, por lo que en la actualidad estamos realizando un nuevo protocolo en el que previa a la perfusión de uroquinasa se administrará a los pacientes fracción plasmática de plasminógeno parcialmente activado por uroquinasa (lys-plasminógeno).

No registramos complicaciones, a excepción de 1 caso que presentó hemorragia durante la fase de heparinización, cediendo ésta con la suspensión de heparina e inyección de protamina.

Hay que reseñar que ningún enfermo receptor de uroquinasa aquejó reacción de hipersensibilidad.

## Conclusiones

En nuestra experiencia, el tratamiento de la trombosis de las fístulas arteriovenosas con uroquinasa constituye un método de aplicación sencillo y eficaz, carente de riesgos tanto hemorrágicos como de anafilaxia, teniendo como único inconveniente, en orden a su difusión terapéutica, su limitada producción.

## Bibliografía

1. Thompson, B. W.; Barbour, G., y Bisset, J.: Internal arteriovenous fistula for hemodialysis. *Amer. J. Surg.*, 124: 785, 1972.
2. Klauber, G. T.; Belitsky, P.; Morehouse, D. D., y MacKinnon, K. J.: Preventable problems with arteriovenous fistula for hemodialysis. *Surg. Gynec. Obstet.*, 132: 457, 1971.
3. Teruel, J. L.; Praga Terente, M.; Gallego, J. L.; Rulanchas, J. J.; Traver, J. A.; Téllez, G.; Sanz Guajardo, D.; Agostí, J.; Suffe, A., y Botella, J.: Acceso vascular para hemodiálisis periódicas. Evolución de 100 fistulas arteriovenosas internas. *Med. Clin.*, 72: 103, 1979.
4. Di Marino, V.: Les vois d'accés vasculaires en vue d'hemodialyse. Edic. Masson, 1978.
5. Mignon, F.; Di Maria, G.: Fistules arterioveineuses et hemodialyse iteratives. *Press. Med.*, 76: 310, 1968.
6. Montserrat, J.: Fibrinolíticos en vasculopatías periféricas. *Angiología*, 14: 256, 1962.
7. Uroquinasa, págs. 13-18, Lab. Roger. Barcelona, 1976.
8. Picó Pascual, M.: Mecanismo de acción de la estreptoquinasa y de la uroquinasa. *Enfermedad tromboembólica*. Tomo I. Lab. Dr. Esteve. Barcelona, 1976.
9. Rutllant Bañers, M. L.: *Enfermedad tromboembólica*. Tomo I. Lab. Dr. Esteve. Barcelona, 1976.
10. Wolf Birmingham: *Simposium Internacional de Fibrinólisis con U.K. Alemania*. Abril, 5-7, 1979.
11. Collen: *Simposium Internacional de Fibrinólisis con U.K. Hinterzarten (Alemania)*. Abril, 5-7, 1979.